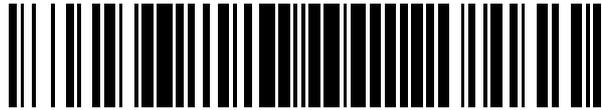


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 477 997**

51 Int. Cl.:

A61K 9/70

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.10.2001 E 01988570 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.04.2014 EP 1328259**

54 Título: **Sistemas terapéuticos transdérmicos con principios activos fotosensibles**

30 Prioridad:

27.10.2000 DE 10053375

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

18.07.2014

73 Titular/es:

**LTS LOHMANN THERAPIE-SYSTEME AG
(100.0%)**

**Lohmannstrasse 2
56626 Andernach , DE**

72 Inventor/es:

**DEGEN, ANJA y
THEOBALD, FRANK**

74 Agente/Representante:

MIR PLAJA, Mireia

ES 2 477 997 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Sistemas terapéuticos transdérmicos con principios activos fotosensibles

- 5 **[0001]** La presente invención se refiere a los sistemas terapéuticos transdérmicos (TTS) que contienen principios activos fotosensibles y son incoloros y transparentes.
- 10 **[0002]** Distintas sustancias farmacéuticamente activas, como p. ej. la nicotina o la nifedipina, presentan una alta fotosensibilidad. En las preparaciones medicamentosas que contienen tales principios activos fotosensibles, puede producirse bajo la acción de la luz diurna o luz solar una descomposición fotoquímica del principio activo y como consecuencia de ello una significativa reducción del contenido de principio activo, si durante el almacenamiento de las preparaciones hasta el momento de la aplicación o durante el periodo de aplicación las sustancias activas no se protegen de la luz.
- 15 **[0003]** En las clásicas formas de aplicación, como p. ej. las formas posológicas orales, parenterales o a aplicar por vía conjuntival, en la mayoría de los casos ya se obtiene una suficiente estabilidad contra la acción de la luz gracias al hecho de que se elige un adecuado envase primario o secundario que impide que la luz diurna llegue al principio activo. Puesto que entre la extracción de la preparación fuera del envase y su administración media por regla general tan sólo un corto espacio de tiempo, queda considerablemente excluida una descomposición del principio activo como consecuencia de la acción de la luz en estas formas medicamentosas. En caso de ser necesario un prolongado periodo de aplicación, como p. ej. en el uso de soluciones de infusión, la aplicación se hace en la mayoría de los casos estacionariamente, pudiendo usarse botellas de infusión teñidas o provistas de envase secundario, para proteger de la descomposición a los principios activos fotosensibles.
- 20 **[0004]** La adopción de las medidas anteriormente mencionadas es por regla general suficiente para garantizar durante el almacenamiento y/o durante el periodo de aplicación la estabilidad del principio activo a aplicar.
- 30 **[0005]** Los sistemas terapéuticos transdérmicos (TTS) ciertamente se diferencian de estas clásicas formas de aplicación. Los mismos representan sistemas cargados con principio activo, estando los principios activos contenidos en polímeros autoadhesivos o no autoadhesivos de distinta composición química. Los principios activos contenidos son aportados a la piel del paciente continuamente a lo largo de un prolongado periodo de tiempo, es decir que un TTS es aplicado a la piel y permanece ahí por espacio de un prolongado periodo de tiempo que por ejemplo va desde algunas horas hasta varios días.
- 35 **[0006]** Como consecuencia de ello, en las mencionadas formas de aplicación (TTS) el principio activo queda también durante el periodo de aplicación y en dependencia del respectivo sitio de aplicación más o menos marcadamente expuesto a la luz diurna y durante su periodo de aplicación puede experimentar una significativa y no despreciable pérdida de principio activo. En el caso extremo, tal como por ejemplo en el caso de las sustancias activas particularmente fotosensibles, esto puede conducir a que no se alcance el aporte de principio activo terapéuticamente necesario, y puede con ello hacer que peligre el éxito de la terapia.
- 40 **[0007]** En los TTS que contienen principios activos fotosensibles y están a la venta en el mercado, el problema se soluciona por regla general gracias al hecho de que se usa una lámina de cubrimiento aluminizada o lacada. Ésta forma la capa dorsal del sistema y cubre la matriz con contenido de principio activo hacia el exterior, con lo cual se minimiza la llegada de la luz diurna a la matriz con contenido de principio activo, y gracias a ello el principio activo es protegido de la descomposición por efecto de la luz solar.
- 45 **[0008]** Para mejorar la estabilidad de los TTS fotosensibles, por ejemplo en la DE-A1-199 12 623 se propone equiparlos con láminas de plástico teñidas como láminas de cubrimiento.
- 50 **[0009]** Este método de protección contra la luz usando láminas de cubrimiento aluminizadas, lacadas o teñidas puede sin embargo en algunos casos ser indeseado o conducir a problemas o desventajas. La tinción o aluminización de láminas de plástico altamente flexibles es por regla general difícil y no ofrece una suficiente protección contra la luz, puesto que como consecuencia de la dilatación de la lámina pueden producirse en la capa de tinte o en la capa de aluminio grietas que permiten parcialmente la entrada de luz en la matriz polimera con contenido de principio activo y que con ello pueden conducir a la descomposición del principio activo en la matriz.
- 55 **[0010]** Como alternativa a las láminas de cubrimiento teñidas o recubiertas con aluminio se ofrecen los tejidos flexibles teñidos que a veces pueden ser altamente elásticos. Dichos tejidos presentan sin embargo la desventaja de que por regla general no son adecuados para ser usados durante varios días, porque no están en condiciones de resistir las influencias del medio ambiente que se producen en una situación de este tipo, en particular al ducharse, al sudar, al ir a la sauna, etc.
- 60

5 **[0011]** Las láminas de cubrimiento aluminizadas, lacadas o teñidas tienen además la desventaja de que son ópticamente muy llamativas y pueden dar lugar a una estigmatización del paciente. Al llevar TTS con láminas de cubrimiento de este tipo, el paciente puede presentar el aspecto de una persona “enferma”, lo cual puede conducir a situaciones de exclusión social y por parte del paciente a un escaso cumplimiento o aceptación de la prescripción facultativa.

10 **[0012]** En la JP 60069014 se describe un sistema terapéutico transdérmico que es para el tratamiento de dermatopatías y contiene psoraleno como principio activo. Para la activación del principio activo es necesaria una irradiación UV, con lo cual el emplasto ciertamente contiene sustancias absorbedoras en la banda de frecuencias para la protección de las partes principales situadas bajo el mismo, pero es permeable para la gama de longitudes de onda que es relevante para el principio activo.

15 **[0013]** La finalidad de la presente invención era por consiguiente la de aportar preparaciones medicamentosas aplicables por vía transdérmica con un contenido de principios activos fotosensibles en las cuales esté incrementada la estabilidad frente a las influencias de la luz, sin que surjan las desventajas anteriormente mencionadas.

20 **[0014]** Según la invención, esta finalidad es alcanzada gracias al hecho de que en los sistemas terapéuticos transdérmicos (TTS) cuya estructura comprende una matriz polímera con contenido de principio activo y una capa dorsal, presentando dichos sistemas terapéuticos transdérmicos un contenido de al menos un principio activo que se descompone bajo la acción de la radiación de ondas y debido a ello pierde eficacia, se distribuye homogéneamente p. ej. en forma disuelta o dispersada en la matriz con contenido de principio activo al menos una sustancia incolora que es absorbidora en la gama UV, y/o de que una sustancia de este tipo está homogéneamente distribuida en su capa dorsal (lámina de cubrimiento). La sustancia absorbidora en la gama UV no tiene una propia acción farmacológica, es decir que no es en sí misma terapéuticamente activa, y el máximo de absorción de la sustancia absorbidora en la gama UV está situado dentro de la gama de longitudes de onda por la cual es ocasionada la descomposición del principio activo usado.

30 **[0015]** Son principios activos fotosensibles por ejemplo la nicotina, o principios activos del grupo de los derivados de hidropiridina, como p. ej. los miembros del grupo que consta de nifedipina o lacidipina, o gestágenos, vitamina B 12 y antibióticos, así como sales de tales principios fotosensibles. Gracias a la presencia de una sustancia incolora absorbidora de la radiación ultravioleta se hace que sea posible fabricar TTS que presentan una capa dorsal transparente y/o una matriz transparente con principio activo, y en los cuales queda sin embargo garantizada la protección de los principios activos fotosensibles contra la descomposición producida por la luz. Es particularmente ventajoso el hecho de que de esta manera pueden fabricarse TTS que son completamente transparentes y por consiguiente son poco llamativos cuando se llevan sobre la piel. Éste es en particular el caso cuando el TTS está hecho de forma tal que es transparente e incoloro, o sea cuando son transparentes e incoloras tanto la capa dorsal (lámina de cubrimiento) como la matriz polímera, y dado el caso las capas adicionales.

40 **[0016]** Como materiales para la lámina de cubrimiento de los TTS inventivos se usan preferiblemente láminas transparentes de poliéster, polietileno, polipropileno, poliuretano, acetato de vinilo-etileno, tereftalato de polietileno (PET) o bien mezclas de tales polímeros.

45 **[0017]** La matriz polímera con contenido de principio activo de los TTS inventivos puede ser monocapa o multicapa; y preferiblemente tiene propiedades autoadhesivas. Dicha matriz polímera está sólidamente unida a la capa dorsal (lámina de cubrimiento), o bien forma un laminado con la misma. La superficie autoadhesiva del lado de la piel de la matriz polímera va habitualmente cubierta por una capa protectora o lámina protectora desprendible que se quita antes de la aplicación. También esta lámina protectora puede estar hecha de forma tal que sea impermeable a la luz. Como materiales base para la matriz polímera de los TTS inventivos se usan preferiblemente poliácridatos, poliisobutilenos, polidimetilsiloxanos, copolímeros en bloques de estireno-isopreno o polímeros de isopreno con o sin polímeros sintéticos o parcialmente sintéticos.

50 **[0018]** En todo caso, gracias a la presencia de una sustancia absorbidora en la gama UV, también llamada absorbedor UV o bloqueador UV, se hace que el principio activo fotosensible quede protegido contra la descomposición fotoquímica. Se entiende por gama UV la gama del espectro electromagnético que está situada entre 100 nm y 400 nm. Para la finalidad prevista basta en la mayoría de los casos con que la(s) sustancia(s) absorbidora(s) de la radiación ultravioleta absorba(n) dentro de la gama que va desde 250 nm hasta 400 nm. Preferiblemente se usan sustancias absorbedoras de la radiación ultravioleta que absorben en la gama UV-A y/o en la gama UV-B (los llamados absorbedores UV-A o absorbedores UV-B).

60 **[0019]** Con respecto a la selección del absorbedor UV se prefiere que su máximo de absorción esté situado dentro de aquella gama de longitudes de onda por la cual es producida la descomposición del principio activo usado.

[0020] Para lograr una protección contra la descomposición fotoquímica dentro de una más amplia gama espectral UV es ventajoso que los TTS inventivos contengan una combinación de al menos dos sustancias absorbedoras en la gama UV que presenten distintos máximos de absorción.

Fundamentalmente se usan con preferencia aquellos absorbedores UV cuya inocuidad en su uso en productos cosméticos ya haya sido demostrada o cuyo empleo sobre la piel sea toxicológicamente inocuo.

[0021] El porcentaje cuantitativo total del (de los) absorbedor(es) UV añadido(s) está preferiblemente situado dentro de la gama de porcentajes de un 1-20% en peso, y con particular preferencia dentro de la gama de porcentajes de un 5-10% en peso, referido respectivamente a un TTS.

[0022] La(s) sustancia(s) absorbidora(s) en la gama UV se selecciona(n) preferiblemente de entre los miembros del grupo que consta de ácido p-aminobenzoico y derivados del ácido aminobenzoico tales como preferiblemente 2-etiletiléster de ácido 4-dimetilaminobenzoico y polietoxietiléster de ácido 4-bis(polietoxil)aminobenzoico, así como ácido cinámico y sus derivados tales como preferiblemente isoamiléster de ácido 4-metoxicinámico y 2-etilhexiléster de ácido 4-metoxicinámico, así como 3-bencilidenbornan-2-ona y derivados de bencilidenbornan-2-ona, tales como preferiblemente 3-(4')metilbencilidenbornan-2-ona, 3-(4-sulfo)bencilidenbornan-2-ona y metilsulfato de 3-(4'-trimetilamonio)bencilidenbornan-2-ona, así como derivados de ácido salicílico tales como preferiblemente salicilato de 4-isopropilbencilo, 2-etilhexiléster de ácido salicílico y salicilato de 3,3,5-trimetilciclohexilo, así como 2,4,6-trianilin-p-(carbo-2'-etilhexil-1'-oxi)-1,3,5-triazina, ácido 3-imidazol-4-il-acrílico y sus ésteres, ácido 2-fenilbencimidazol-5-sulfónico y sus sales de K, Na y trietanolamina (= TEA), ácido 2-cian-3,3-difenilacrílico, ácido tereftaloilendialcanforsulfónico, butilmetoxidibenzoilmetano, así como benzofenonas o derivados de benzofenonas tales como preferiblemente benzofenona-3 y benzofenona-4.

[0023] Se aclaran más detalladamente a continuación a base del ejemplo siguiente la invención y sus propiedades ventajosas.

Ejemplo:

[0024] Se fabricaron dos formulaciones (A, B) de un principio activo fotosensible del grupo de los gestágenos que en cuanto a su composición se diferencian en que una formulación (B) contenía un 10% en peso de un absorbedor UV, mientras que la otra formulación (A), con una composición por lo demás igual, no contenía absorbedor UV alguno. Ambos laminados autoadhesivos con contenido de principio activo fueron dotados de una lámina transparente de cubrimiento de PET, con lo cual se obtuvo un "TTS".

[0025] La composición de la formulación (B) es la siguiente: (todos los datos en % en peso)

2,0%	gestágeno
87,6%	polímero de acrilato
0,4%	reticulante
10,0%	Eusolex® 6300

[0026] El Eusolex® 6300 (de la Fa. Merck, de Darmstadt) es un absorbedor UV-B soluble en aceite (3-(4-metilenbenciliden)-alcanfor).

[0027] Para la verificación de la acción fotoprotectora, ambas formulaciones de TTS cubiertas con lámina de PET fueron irradiadas con luz de xenón según la Directriz de la ICH "Note for guidance on the photostability testing of new active substances and medicinal products" (CPMP/ICH/279/95). El tiempo de irradiación fue de 7 h, y como fuente de irradiación se usó una lámpara de xenón. La fuente luminosa usada produce debido a su forma constructiva una emisión de luz equiparable a la norma de emisión D65/ID65.

A continuación se determinó el contenido de principio activo en los TTS. Los resultados están representados gráficamente en la FIG. 1.

[0028] Quedó de manifiesto que en la formulación (B) de TTS, que contenía absorbedor UV, pudo hallarse de nuevo aproximadamente un 95% del principio activo fotosensible usado, mientras que en la formulación (A) de TTS, que no contenía absorbedor UV alguno, pudo determinarse después de la irradiación tan sólo un 46% de la cantidad de principio activo inicialmente presente. Esto demuestra que la adición de absorbedores UV que se propone según la invención impide la descomposición fotoquímica de los principios activos y por lo tanto hace que sea posible fabricar como TTS transparentes TTS con un contenido de principios activos fotosensibles, y por consiguiente mejorar la aceptación o cumplimiento de la prescripción facultativa que se logra con los mismos.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Sistemas terapéuticos transdérmicos (TTS) cuya estructura comprende una matriz polímera con contenido de principio activo y una capa dorsal, con un contenido de al menos un principio activo que se descompone bajo la acción de la radiación UV y debido a ello pierde eficacia; **caracterizados por el hecho de que** los mencionados TTS contienen al menos una sustancia incolora absorbidora en la gama UV, la cual no es en sí misma terapéuticamente activa y está dispersada o disuelta en la matriz polímera del TTS y/o está homogéneamente distribuida en la capa dorsal del TTS, y de que el máximo de absorción de la sustancia absorbidora en la gama UV está situado dentro de aquella gama de longitudes de onda por la cual es producida la descomposición del principio activo usado, y en donde el TTS es transparente e incoloro.
- 10
- 15 2. TTS según la reivindicación 1, **caracterizados por el hecho de que** están provistos de una capa dorsal transparente, en donde como capa dorsal se usa preferiblemente una lámina transparente de poliéster, polietileno, polipropileno, poliuretano, acetato de vinilo-etileno o mezclas de tales polímeros.
- 20 3. TTS según una o varias de las reivindicaciones precedentes, **caracterizados por el hecho de que** la matriz polímera está hecha en esencia de polímeros que son seleccionados de entre los miembros del grupo que consta de poliacrilatos, poliisobutilenos, polidimetilsiloxanos, copolímeros en bloques de isopreno-estireno y polímeros de isopreno con o sin polímeros sintéticos o parcialmente sintéticos.
- 25 4. TTS según una o varias de las reivindicaciones precedentes, **caracterizados por el hecho de que** contienen la(s) sustancia(s) absorbidora(s) de la radiación ultravioleta en un porcentaje de un 1-20% en peso, y preferiblemente de un 5-10% en peso.
- 30 5. TTS según una o varias de las reivindicaciones precedentes, **caracterizados por el hecho de que** la(s) sustancia(s) absorbidora(s) en la gama UV absorbe(n) en la gama UV-A y/o en la gama UV-B, y preferiblemente en la gama de longitudes de onda de 250-400 nm.
- 35 6. TTS según una o varias de las reivindicaciones precedentes, **caracterizados por el hecho de que** la(s) sustancia(s) absorbidora(s) en la gama UV es (son) seleccionada(s) de entre los miembros del grupo de las sustancias que no son en sí mismas terapéuticamente activas y pertenecen al grupo que consta de ácido p-aminobenzoico y derivados del ácido aminobenzoico tales como preferiblemente 2-etilhexiléster de ácido 4-dimetilaminobenzoico y polietoxietiléster de ácido 4-bis(polietoxil)aminobenzoico, así como ácido cinámico y sus derivados tales como preferiblemente isoamiléster de ácido 4-metoxicinámico y 2-etilhexiléster de ácido 4-metoxicinámico, así como 3-bencilidenbornan-2-ona y derivados de bencilidenbornan-2-ona tales como preferiblemente 3-(4')metilbencilidenbornan-2-ona, 3-(4-sulfo)bencilidenbornan-2-ona y metilsulfato de 3-(4'-trimetilamonio)bencilidenbornan-2-ona, así como derivados de ácido salicílico tales como preferiblemente salicilato de 4-isopropilbencilo, 2-etilhexiléster de ácido salicílico y salicilato de 3,3,5-trimetilciclohexilo, así como 2,4,6-trianilin-p-(carbo-2'-etilhexil-1'-oxi)-1,3,5-triazina, ácido 3-imidazol-4-il-acrílico y sus ésteres, ácido 2-fenilbencimidazol-5-sulfónico y sus sales de K, Na y trietanolamina (= TEA), ácido 2-cian-3,3-difenilacrílico, ácido tereftaloilidencanforsulfónico, butilmetoxidibenzoilmetano, así como benzofenonas o derivados de benzofenonas tales como preferiblemente benzofenona-3 y benzofenona-4.
- 40
- 45 7. TTS según una o varias de las reivindicaciones precedentes, **caracterizados por el hecho de que** contienen una combinación de al menos dos sustancias absorbedoras en la gama UV que presentan distintos máximos de absorción.

FIG. 1

